

- RC. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science*. 1994;264(5159):713-16.
8. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V, Dunn AR. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:5592-96.
 9. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Noguee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, Grabowski G, Carey BC, Stevens C, van der Loo JC, Trapnell BC. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med*. 2008;205:2703-10.
 10. Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, Trapnell BC. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:49-61.
 11. noue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:752-62.
 12. Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, Lu W, Cho PS, Hull W, Jobe AH, Whitsett JA. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol*. 1999;276:L556-63.
 13. Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, Smithson WA, Burch P, Gornet M, Rahman E. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2316-23.
 14. Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1142-49.
 15. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1345-54.
 16. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, Puchalski JT, Hauck DM, Trapnell BC. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2007;356:567-79.
 17. Schoch OD, Schanz U, Koller M, Nakata K, Seymour JF, Russi EW, Boehler A. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar

- proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax*. 2002;57:277-80.
18. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood*. 2009;113:2547-56.
 19. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, Nakata K, Kitamura T, Langton D, Pain MC, Dunn AR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:524-31.
 20. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1143-8.
 21. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, Kavuru MS. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130:227-37.
 22. Price A, Manson D, Cutz E, Dell S. Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child: successful treatment with inhaled GM-CSF. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:367-70.
 23. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte--macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2006;27:585-93.
 24. Coates AL, Dinh L, MacNeish CF, Rollin T, Gagnon S, Ho SL, Lands LC. Accounting for radioactivity before and after nebulization of tobramycin to insure accuracy of quantification of lung deposition. *J Aerosol Med*. 2000;13:169-78
 25. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Disease Consortium. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136:1348-55.
 26. Song C, Luo L, Lei Z, Li B, Liang Z, Liu G, Li D, Zhang G, Huang B, Feng ZH. IL-17-producing alveolar macrophages mediate allergic lung inflammation related to asthma. *J Immunol*. 2008;181:6117-24.
 27. Eustace A, Smyth LJ, Mitchell L, Williamson K, Plumb J, Singh D. Identification of Cells Expressing Interleukin-17A and F in the Lungs of COPD Patients. *Chest*. 2010 Sep 23. [Epub ahead of print]
 28. Nouwen EJ, Pollet DE, Eerdekens MW, Hendrix PG, Briers TW, De Broe ME. Immunohistochemical localization of placental alkaline phosphatase, carcinoembryonic antigen, and cancer antigen 125 in normal and neoplastic human lung. *Cancer Res*. 1986;46:866-76.

F. 健康危険情報

本研究は、昨年度の報告書に記載の GM-CSF 吸入治療を受けた患者の BALF の後向き研究であり、GM-CSF 吸入治療に関する健康危険情報

は昨年度の報告に記載している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1345-54.
2. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet.* 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]
3. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N, Tazawa R, Watanabe M, Tomita M, Adachi T, Kanazawa H, Nakata K. A cell-free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol Methods.* 2010;360:141-8.
4. 田澤立之, 中田光:呼吸器領域の新しい薬物療法 XI. 肺胞蛋白症薬 GM-CSF 製剤. 日内会誌. 第99巻(7号)1623-1627頁, 2010年.

2. 学会発表

1. Ryushi Tazawa, Kazumasa Ohashi, Atsuyasu Sato, Yoshikazu Inoue, Masanori Akira, Masaki

Terada, Hideaki Nakayama, Toshinori Takada, and Koh Nakata. Characterization Of Bronchoalveolar Lavage Fluid During Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor Inhalation In Patients With Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* , May 2010; 181: A2985.

2. Takahito Nei, Shinya Urano, Chinatsu Kaneko, Natsuki Motoi, Jun Takizawa, Ryushi Tazawa, Kazuhide Nakagaki, Kiyoko Akagawa, Bruce Trapnell, and Koh Nakata. Mechanisms For Excessive Production Of GM-CSF Autoantibody In Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* , May 2010; 181: A2986.
3. Shinya Urano, Takahito Nei, Natsuki Motoi, Chinatsu Kaneko, Jun Takizawa, Ryushi Tazawa, Bruce Trapnell, and Koh Nakata. Occurrence Of IgA-/IgM- Type GM-CSF Autoantibody In The Sera Of Autoimmune PAP. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* , May 2010; 181: A2996.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
記載すべきことなし
2. 実用新案登録
記載すべきことなし
3. その他
記載すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

本邦において生前診断例された続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴に関する研究

研究分担者 石井 晴之 杏林大学医学部第一内科学助教

研究要旨

続発性肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症に比して2年生存率約50%と著しく予後不良である。基礎疾患として血液疾患が多く、本邦生前例では骨髄異形成症候群に続発したものが大部分であり、そのなかで胸腔鏡下肺生検を要し診断に苦慮した例もみられた。血清 KL-6、SP-D は高値で拡散能障害を呈することは自己免疫性と同様だが胸部CT所見は diffuse GGO pattern を示す症例が多い。SPAP の生前診断へのアプローチをより早期に行うため臨床的特徴を把握することは非常に重要となる。

A. 研究目的

肺胞蛋白症(PAP)の中で血液疾患、感染症、そして自己免疫疾患などに続発し抗 GM-CSF 抗体が検出されないものを続発性肺胞蛋白症(SPAP)と定義している。この SPAP は自己免疫性肺胞蛋白症の約10%とより稀少のため生前診断に苦慮することが多い。そのため生前診断をアプローチしやすいため SPAP の臨床的特徴を明らかにする事を本研究の目的とした。

B. 研究方法

1999年以降に本邦にて生前診断された SPAP40例の臨床情報を横断的研究するため、SPAP 診断時の臨床像、画像・検査所見、そして診断後の予後を検討した。また海外報告例 SPAP57例の臨床情報、そして本邦の自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)223例との臨床的特徴を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存試料に基づく横断的研究であり、観察研究や介入研究ではない。個人情報に関しては連結不可能匿名化を行い、研究に用いる診療情報は杏林大学医学部第一内科学研究室に施錠可能

な状態で保管した。連結不可能匿名化した既存試料は担当主治医の同意を得て用いた。

C. 研究結果

本邦40例と海外報告57例との臨床像は同様の傾向があり、診断時の年齢(中央値)は49歳と40歳、呼吸器症状を有する者は40%、48%であった。臨床症状のうち発熱を有する例は38%、67%と自己免疫性肺胞蛋白症例(2%)より有意に高率でみられた。基礎疾患として血液疾患の割合は88%、76%と最も多いが本邦では骨髄異形成症候群、海外では慢性骨髄性白血病に続発するものがであった。確定診断するため本邦では10例胸腔鏡下肺生検を、海外報告例では9例胸腔鏡下肺生検そして21例開胸肺生検を要していた。生存期間中央値は16カ月と14カ月で有意な差をみとめなかった。本邦27例のHRCT所見では ground glass opacity (GGO) の分布パターンとして17例は diffuse GGO pattern を呈していた。肺機能検査では換気障害よりも拡散能障害が著明で、血清 KL-6, SP-D などは高値であった。

D. 考察

SPAP は稀少疾患である事、そして基礎疾患が多彩である事より臨床的特徴が明らかにされていなかった。SPAP の予後は著しく不良であり、2 年生存率は約 50%と APAP の予後とは明らかに異なる。今回本邦 40 例、海外 57 例と合計 97 例での臨床的特徴を明確したが、その多くは基礎疾患が血液疾患の症例であった。SPAP 診断時の臨床症状は呼吸困難や発熱がみとめられた。また胸部 CT 所見では主体は ground glass opacity だが APAP にみられる sub pleural sparing や crazy paving appearance は典型的所見とはならない。これらの所見は、血液疾患に続発する症例では感染症・薬剤性肺障害・心不全・肺胞出血などとの鑑別が問題となる。そのため生前診断するためには積極的な肺生検が必要となっていた。

E. 結論

SPAP は血液疾患に続発することが多く、40 歳台に発症、そして診断後の生存期間は 20 カ月以下と予後不良であることが明らかとなった。SPAP の早期診断が行えず呼吸状態および全身状態が悪化し生前診断できない症例、また感染症・薬剤性肺障害・心不全などと鑑別できず基礎疾患のコントロールが困難になってしまう症例もみられる。今回の検討結果は SPAP の臨床像を明らかにした事で、SPAP の生前診断へのアプローチをより早期に行うための重要な情報になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical Features of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis:

Pre-mortem Cases in Japan. *Eur Respir J.* 37;(2): 465-468, 2011

2. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krisher JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15;181(12):1345-54, 2010

2. 学会発表

1. 石井晴之、中田 光、皿谷 健、田村仁樹、小出 卓、高田佐織、山元正之、渡辺雅人、横山琢磨、倉井大輔、和田裕雄、後藤 元。骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症 26 例の臨床的検討。第 50 回日本呼吸器学会総会・学術講演会 一般演題 2010/04/25、京都
2. 石井晴之。「肺胞蛋白症」診療における画像診断の重要性。第 30 回日本画像医学会・学術講演会 シンポジウム 2011/2/18、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「肺胞肺胞蛋白症(PAP)の病理所見(病理診断と鑑別診断)」に関する研究

研究分担者 北市正則 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科

研究要旨

1995年報告の特発性肺胞蛋白症(PAP)68例、第2回大阪呼吸器疾患シンポジウム(2007年8月)での肺胞蛋白症(PAP)48例と近畿中央胸部疾患センターでの43例の肺胞蛋白症(PAP)の観察経験を整理して、肺胞蛋白症(PAP)の病理所見(病理診断と鑑別診断)の文書を作成した。複数の病理医でその案の改善点を検討し、使用する写真の選定を行った。この文書は肺胞蛋白症(PAP)のガイドライン(案)の一部として提出した。

A. 研究目的

肺胞蛋白症症例の病理所見を整理して、肺胞蛋白症(PAP)の病理診断における特異的所見を抽出する。合わせて、肺胞蛋白症(PAP)症例の肺病理所見のスペクトラムを整理することを目的とした。これらの作業のよって肺胞蛋白症(PAP)のガイドライン(案)の病理項目の文書を作成する。

B. 研究方法

- 1) 1995年報告の特発性肺胞蛋白症(PAP)68例、第2回大阪呼吸器疾患シンポジウム(2007年8月)での肺胞蛋白症(PAP)48例と近畿中央胸部疾患センターでの43例の肺胞蛋白症(PAP)の経験を整理して、肺胞蛋白症(PAP)の病理所見を整理する。
- 2) 上記の病理所見の観察経験に基づき、ガイドライン(案)の病理項目の文書を作成する。
- 3) 複数の病理医によって、その案の改善すべき問題点を検討する。

- 4) ガイドラインに使用する組織所見の写真の選定をする。

(倫理面への配慮)

患者のプライバシーを考慮し、患者を特定しうる情報を削除することに努めた。

C. 研究結果

肺胞蛋白症のガイドライン(案)の病理所見に関して、自己免疫性肺胞蛋白症(PAP)、続発性肺胞蛋白症(PAP)、先天性肺胞蛋白症(PAP)に分けて病理所見を整理した。病理診断と鑑別診断の過程を解説した。肺胞蛋白症(PAP)の病理診断基準(案)を呈示した。ガイドラインに掲載する病理組織学的所見と気管支肺胞洗浄液(BALF)細胞診所見を複数の病理医の作業で選定した。

D. 考察

- 1) 一般病理医が利用しやすくするため肺胞蛋白症(PAP)の病理診断のための中核となる所見に重み付けを与えた。
- 2) 肺胞蛋白症(PAP)の病理診断のために

鑑別診断と鑑別方法を実症例に合わせて例示した。

- 3) 自己免疫性肺胞蛋白症(PAP) の時間経過に合わせた病理所見の整理が必要である。
- 4) 自己免疫性、続発性、先天性に分けた肺胞蛋白症 (PAP) の病理所見の差については今後の検討課題である。
- 5) 自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP)と特発性肺線維症 (IPF/UIP) と線維化非特異性間質性肺炎を中心とした慢性間質性肺炎の異同について今後検討する必要がある。

E. 結論

現時点までの 159 例程度の肺胞蛋白症 (PAP) の病理所見の観察経験から肺胞蛋白症 (PAP) の病理所見の整理を行った。肺胞蛋白症 (PAP) の病理診断基準(案) を呈示する立場と肺胞蛋白症 (PAP)の肺病変と慢性線維化間質性肺炎を合併する症例の検討経験を含めて、肺胞蛋白症 (PAP) のガイドライン(案)の病理項目の文書を作成した。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Suzuki R, Ogura T, Johkoh T, Yokoi T, Wells AU, Kitaichi M; Tokai Diffuse Lung Disease Study Group, Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia, *Respirology*, 2010 Feb;15(2):257-64, Epub 2010 Jan 11,
2. Nakamura Y, Matsumura A, Katsura H, Sakaguchi M, Ito N, Kitahara N, Ose N, Kitaichi M, Cisplatin-based chemotherapy followed by surgery for malignant nonseminomatous germ cell tumor of mediastinum: one institution's experience, *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2009 Jul;57(7):363-8, Epub 2009 Jul 14,
3. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K, Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings, *Radiology*, 2009 Apr;251(1):271-9,
4. Sugama Y, Ikura Y, Yoshimi N, Suekane T, Kitabayashi C, Nakagawa M, Ohsawa M, Kitaichi M, Yamamoto S, Inoue Y, Hirata K, Ueda M, Enhanced expression of angiotensin II type 1 receptor in usual interstitial pneumonia, *Osaka City Med J*, 2007 Dec;53(2):87-95,
5. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, Brown KK, Chung MP, Cordier JF, du Bois RM, Flaherty KR, Franks TJ, Hansell DM, Hartman TE, Kazerooni EA, Kim DS, Kitaichi M, Koyama T, Martinez FJ, Nagai S, Midthun DE, Müller NL, Nicholson AG, Raghu G, Selman M, Wells A, Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project, *Am J Respir Crit Care Med*, 2008 Jun 15;177(12):1338-47, Epub 2008 Apr 3, Review, Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*, 2008 Jul 15;178(2): 211,
6. Itoh T, Umekawa K, Rensha K, Minami K, Shoji S, Kitaichi M, Hirata K, [A case of grade I lymphomatoid granulomatosis detected as a solitary lung nodule in a health examination], *Nihon Kokyuki Gakkai*

- Zasshi, 2008 Jan;46(1):50-4, (in Japanese),
7. Arai T, Inoue Y, Ando S, Inoue K, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Hayashi S, Kitaichi M, Akira M, Sakatani M, [A case of cryptogenic organizing pneumonia showing reversed halo sign on computed tomography of the chest], Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi, 2007 Aug;45(8):621-6, (in Japanese),
 8. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, Colby TV, Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis, Respir Med, 2007 Aug;101(8):1761-9,
 9. Hirata K, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Inoue Y, Yamamoto S, Kitaichi M, Ueda M, Enhanced mast cell chymase expression in human idiopathic interstitial pneumonia, Int J Mol Med, 2007
 10. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T, Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, Chest, 2007 Mar;131(3):650-6,
 11. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV, Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes, Am J Respir Crit Care Med, 2007 Apr 1;175(7):705-11,
 12. Chen F, Hasegawa S, Bando T, Kitaichi M, Hiratsuka T, Kawashima M, Hanaoka N, Yoshimura T, Tanaka F, Trulock EP, Wada H, Recurrence of bilateral diffuse bronchiectasis after bilateral lung transplantation, Respirology, 2006 Sep;11(5):666-8
 13. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM, Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy, Respir Med, 2006 Oct;100(10):1753-9,
 14. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, Kwon OJ, Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia, Chest, 2006 Mar;129(3):753-61,
 15. Do KH, Lee JS, Colby TV, Kitaichi M, Kim DS, Nonspecific interstitial pneumonia versus usual interstitial pneumonia: differences in the density histogram of high-resolution CT, J Comput Assist Tomogr, 2005 Jul-Aug;29(4):544-8,
 16. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Johkoh T, Sumikawa H, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Kataoka K, Ono K, Kitaichi M, Hasegawa Y, Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiographic parameters, Respiratory Medicine 104: 127-133, 2010,
 17. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, Sakamoto K, Johkoh T, Nishimura M, Ono K, Kitaichi M, Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease 27: 103-110, 2010,
2. 学会発表
 1. Kitaichi M, The 2002 ARS/ERS international multidisciplinary classification of idiopathic interstitial pneumonias: Its historic role, way of usage and the areas to be continued and to be solved, Program of Dongsan Lung Symposium,

Keymyung University Dongsan Hospital –
Moffet Hall, October 2, 2010, Daegu, South
Korea, p,5-22,

2. Kitaichi M., The 2002 ATS/ERS international multidisciplinary classification of idiopathic interstitial pneumonias: Its historic role ways of the usage and the areas to be resolved: A comment after the lecture by Dr, William D, Travis entitled as “Future direction of IIPs classification”, The Osaka Meeting on Thoracic Disease Imaging, November 5, 2010, Osaka, p,1-19,
3. 木村元宏, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介, 福岡順也, 北市正則, 経過中に蜂巣肺が出現した特発性肺線維症の 3 例, 第 81 回間質性肺疾患研究会討議録, 2010 年 8 月, 間質性肺疾患研究会, 東京, p,39-59,

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料：

北市正則、高木理博、清水重喜、肺胞蛋白症 (PAP) のガイドライン(2010-2011)、肺胞蛋白症 (PAP) の病理所見 (病理診断と鑑別診断) (本文 p,1-12, 図 50 枚)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と
指針の確立』に関する研究
画像所見のまとめ

研究分担者 審良 正則 NHO 近畿中央胸部疾患センター放射線科部長

研究要旨

肺胞蛋白症の画像所見を検討するため、肺胞蛋白症の胸部 X 線写真と HRCT 画像を再検討し、文献レビューを行った。肺胞蛋白症の典型的な HRCT 像は Crazy-paving pattern で、地図状分布や Subpleural sparing を呈する。2 次性肺胞蛋白症では自己免疫性肺胞蛋白症と比べ、Crazy-paving pattern、geographic distribution、subpleural sparing の所見がみられる頻度が低い。Crazy-paving pattern は肺胞蛋白症、特に自己免疫性肺胞蛋白症に高頻度に認められるが、他疾患でも見られることがある。CT による経過観察ですりガラス様陰影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺が約 20% に形成された。小児の肺胞蛋白症の画像所見に関する報告は少ない。

A. 研究目的

肺胞蛋白症の画像所見を明らかにし、ガイドライン(画像所見)を作成すること。

B. 研究方法

肺胞蛋白症の自験例の再検討(44 例、2007 PAP meeting)と文献レビュー。

(倫理面への配慮)

画像の患者名はブラインドとし、臨床試験審査会の承認を得て実施。

C. 研究結果

胸部 X 線所見

胸部 X 線写真は簡便で有用な最初の検査であるが、肺胞蛋白症の診断には非特異的である。以前、肺胞蛋白症の典型的な胸部 X 線像は両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影であると言わ

れていた。うっ血性心不全と異なり心肥大やカーリーの B 線は認められない(図 1)。最近の文献および自験例では、このような陰影よりも両側対称性に中下肺野に分布する浸潤影が最も多い。側胸壁直下、肺尖部、肋骨横隔膜角部に異常影の出現を欠く(図 2)。そのような陰影は肺胞蛋白症の 30~60% 程度に認められると報告されている。両肺野対称性陰影であることが多いが、左右非対称な陰影や片肺性の陰影もみられる。

胸部 CT 所見

通常の CT (7 mm~10mm 厚) では小葉間隔壁肥厚像や小葉内間質肥厚像は明瞭には描出されない(図 3)。肺胞蛋白症の HRCT 所見は、Crazy-paving pattern と呼ばれる特徴的な像を呈する。Crazy-paving pattern とは、網状影(小葉間隔壁肥厚像と小葉内間質肥厚像から構成される)とすりガラス様陰影が重なり合った

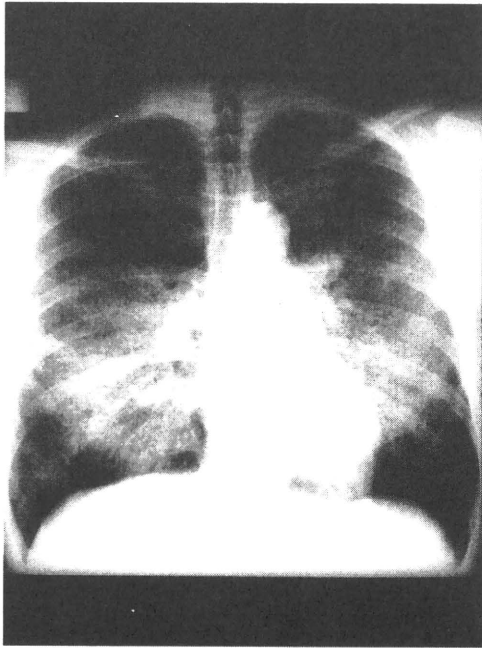


図1 自己免疫性 PAP の胸部 X 線像

両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影が認められる。うっ血性心不全と異なり心肥大やカーリーの B 線は認められない。

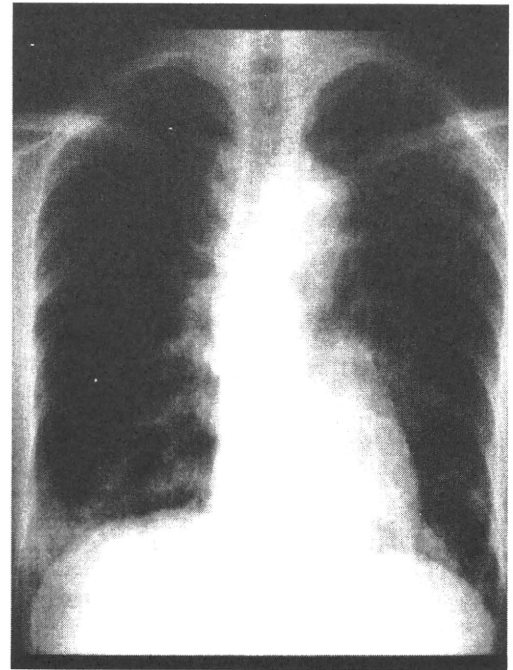


図2 自己免疫性 PAP の胸部 X 線像

両肺中下野優位に浸潤影が認められる。側胸壁直下、肋骨横隔膜角部に異常影を欠いている。

像で、間質性肺炎で見られるすりガラス様陰影を伴う網状影とは異なり、小葉構造が保たれている (図 4)。肺胞蛋白症の HRCT 所見として、地図状分布 (図 5) および Subpleural sparing (図 6) も特徴的である。

Crazy-paving pattern は、肺胞蛋白症に高頻度 (約 75%) に認められるが、残りの 25% 程度はすりガラス様陰影のみを示す。また、Crazy-paving pattern は他疾患でも見られることがある。PC 肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイルス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫などで報

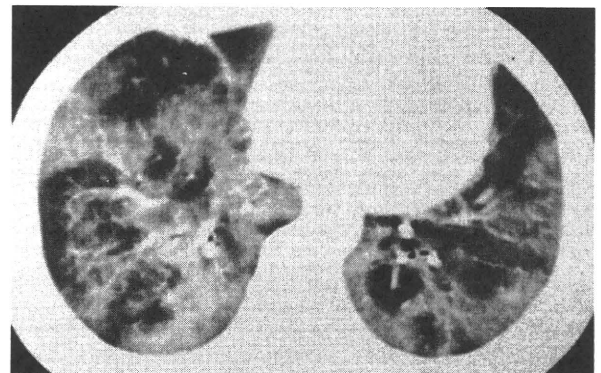


図3 自己免疫性 PAP の胸部 CT 像 (10mm スライス厚)

スライス厚 10mm の CT では小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像が描出されない。

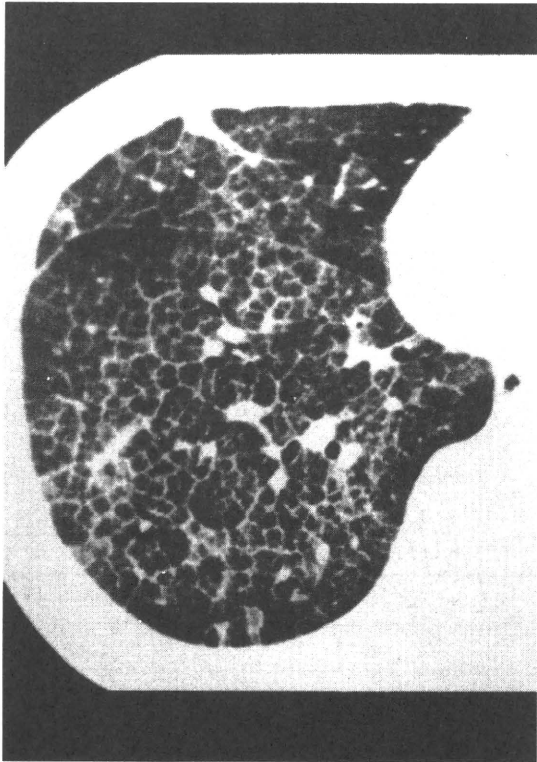


図4 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像。
Crazy-paving pattern.

小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像を伴うすりガラス様陰影が認められる。

告されている (表1)。

自己免疫性肺胞蛋白症と2次性肺胞蛋白症はやや異なった HRCT 所見を示す。2次性肺胞蛋白症の HRCT 所見もすりガラス様陰影が主体であるが、自己免疫性 PAP と比べ、Crazy-paving pattern、geographic distribution、subpleural sparing の所見の頻度が低い。

肺胞蛋白症では肺ノカルジア症、肺結核、非定型抗酸菌症、クリプトコッカスなどに罹患しやすいのでそれらによる浸潤影やすりガラス様陰影が加わることがある。

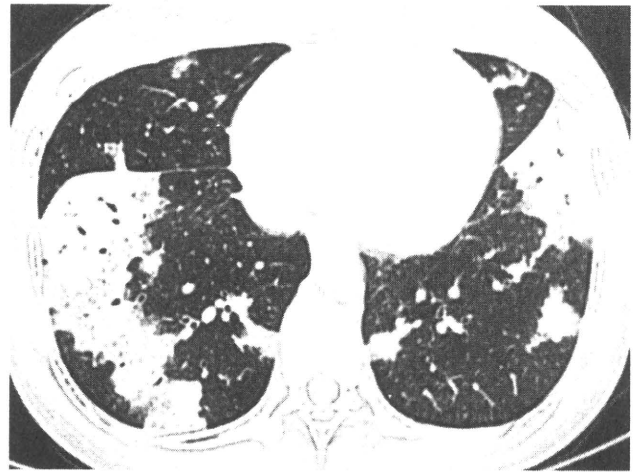


図5 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像。地図状分布 geographic distribution.

世界地図の大陸のように多発性に陰影がみられ、異常影は小葉間隔壁で明瞭に境界されている。

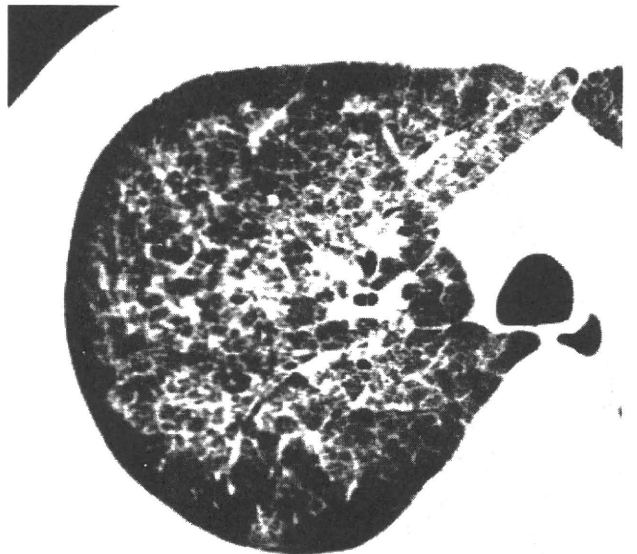


図6 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像。
Subpleural sparing.

胸膜直下に正常肺野が介存し、異常影は胸膜よりわずかに離れてみられる。

先天性 PAP、サーファクタント異常の画像所見

サーファクタント異常の胸部 X 線像は肺胞硝子膜症と似た像を呈する。サーファクタント異常では最初は胸部 X 線像が一見正常であったり、両肺野の軽度のすりガラス様陰影を示す。生後 24 時間以内で、びまん性の気管支透亮像を伴うすりガラス様陰影が認められる。肺胞硝子膜症、肺炎、肺胞出血、肺水腫などとの鑑別が必要である。

先天性 PAP の胸部 X 線所見は非特異的な両側性びまん性の網状・微細粒状影を伴う consolidation ないしすりガラス様陰影である。

先天性 PAP、サーファクタント異常では HRCT が施行されにくいだが、crazy-paving pattern がみられると報告されている。サーファクタント異常の HRCT 所見は、初期には著名な小葉間隔壁肥厚像を伴うびまん性のすりガラス様陰影であり、経過の CT で線維化を伴う著名な小葉間隔壁肥厚像がみられる。HRCT 所見はサーファクタント異常が考えられる時には有用な情報を提供すると報告されている。

先天性 PAP の初期の HRCT では、両背側に consolidation を伴うびまん性の微細網状粒状影がみられる。広範な consolidation を伴う症例は予後が悪いことが報告されている。

D. 考察

肺胞蛋白症の画像所見に関しては、1) Crazy-paving pattern は他疾患でもみられることがある、2) 小児の画像所見に関する報告が少ない、3) 20%程度に線維化を示唆する所見がある、などが問題点として挙げられる。

特に小児の CT 所見の解析が必要である。

表 1 Crazy-paving pattern を呈する疾患

急性	亜急性ないし慢性
・ PC 肺炎	・ 肺胞蛋白症
・ 急性間質性肺炎	・ リポイド肺炎
・ ウイルス性肺炎	・ 薬剤性肺炎
・ ARDS	・ 細気管支肺胞上皮癌
・ 薬剤性肺炎	・ 非特異的間質性肺炎
・ 肺胞出血	・ 器質化肺炎
・ 放射線肺炎	・ サルコイドーシス
・ 肺水腫	・ 過敏性肺炎
・ 過敏性肺炎	

E. 結論

肺胞蛋白症の典型的な HRCT 像は Crazy-paving pattern で、地図状分布や Subpleural sparing を呈する。

2 次性肺胞蛋白症では自己免疫性 PAP と比べ、Crazy-paving pattern、geographic distribution、subpleural sparing の所見がみられる頻度が低い。

CT による経過観察ですりガラス様陰影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺、嚢胞が形成される症例がある。我々の症例でも約 20%にそのような例が認められた。

G. 研究発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

GM-CSF 吸入療法中に発症し、血清中の抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を
確認し得た結核性リンパ節炎合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例

研究分担者 新井 徹 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター
呼吸不全・難治性肺疾患研究部 呼吸生理研究室長

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）においては、免疫機能の低下を認めることから感染症を合併する例が報告されている。今回、我々は granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) の吸入療法中に胸壁結核性リンパ節炎を発症した症例を経験した。GM-CSF 吸入療法により明らかに APAP の病状が改善中に結核性リンパ節炎が発症したことから、その病態解析のために血中抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を検討したところ、抗結核薬開始後、抗体濃度の減少が認められた。結核感染そのものが抗 GM-CSF 抗体濃度に影響した可能性も考えられた。感染症の際の抗 GM-CSF 抗体血中濃度については、その生理的意義も含めて、今後、症例を積み重ねて検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）は、抗 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 抗体により肺胞マクロファージの機能不全を生じ、肺胞腔内にサーファクタント蛋白などが貯留する疾患である¹⁾。近年の研究により、肺胞マクロファージのみならず好中球機能不全が生ずることが明らかとなり²⁾。APAP にノカルジアやアスペルギルスなどの感染症が発生する原因と考えられている³⁾。GM-CSF 吸入療法は APAP の標準療法とされる全肺洗浄術と異なり、病気の本体である GM-CSF の作用低下に対する治療であり⁴⁾、肺胞腔内のサーファクタント蛋白等の貯留のみならず、免疫不全に対しても有効な治療となることが予測される。しかし、我々は GM-CSF 吸入療法開始後に左肺尖部前胸壁に腫

瘍が明らかとなり、切除標本から胸壁の結核性リンパ節炎と診断された症例を経験し、中村らが報告した⁵⁾。今回、その症例について経過中の血清抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を検討し、臨床経過との関連について考察を加えたので報告する。

B. 研究方法

経時的に血中抗 GM-CSF 抗体濃度を測定し、病状の関係について検討した。

C. 結果

臨床経過の詳細については、中村らの報告⁵⁾に記載されているが、要点を以下に記載する。

1. 患者背景

当院初診時 69 歳、男性

主訴：労作時呼吸困難（MRC3 度）、咳嗽

既往歴：頭蓋内出血、眼底出血

喫煙歴：Never smoker

職業：鉄工所勤務（溶接等施行）、解体業、空調配管

2. 現病歴

2001年8月に肺野の浸潤陰影、CRP上昇から近医において肺炎と診断され、抗菌薬投与を受けた。これによりCRP上昇は改善したが、陰影が残存するため、気管支鏡が施行され肺胞蛋白症と診断された。経過観察が行われていたが、咳嗽、労作時呼吸困難が増強するため、2006年5月24日、当院へ紹介、入院となった。

3. 臨床経過

当院で再度、診断の確認を行った。血液検査では、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRAが高値を示した。気管支鏡検査では、気管支肺胞洗浄液（右B⁵）が米のとぎ汁様を示し、経気管支肺生検では肺胞腔内にPAS染色陽性の物質の貯留を認めた。胸部CTではcrazy-paving patternを呈するすりガラス様陰影を認めた。これらの所見は、前医での肺胞蛋白症との診断に矛盾しないものであった。また、抗GM-CSF抗体陽性を示したことから、APAPとの診断に至った。しかし、当院における診断時の経気管支肺生検の組織所見で、褐色調色素と巨細胞を認めることから背景に塵肺の所見を認めること、および末梢気腔内に肉芽腫性病変を認め、感染症が推定されることから、APAPのみですべての病態を説明することは困難と考えられた。

画像、肺機能所見などが自然軽快傾向を認めたために、無治療にて経過観察を行った。しかし、2006年10月から2007年1月で著明な改善を認めなかったため、GM-CSF吸入療法の第II相試験のスケジュール⁴⁾により治療を開始した。1クール2週間、12カールの治療スケジュールのうち8カールを終了した時点で胸部CT上、

肺野のすりガラス様陰影の著明な改善とともに、左肺尖部の前胸壁に腫瘤陰影が出現した。胸部造影CTにて腫瘤内に血管が認められたこともあり、外科的生検を行うこととなった。

生検の結果、腫瘤はリンパ節であり、組織学的には壊死を伴った類上皮細胞肉芽腫を呈し、胸壁結核性リンパ節炎と診断された。組織の抗酸菌塗抹検査陰性であったが、組織培養で結核菌が検出された。培養にて結核菌培養陽性が確認された後、INH、RFP、EBによる治療を行った。

4. 血中抗GM-CSF抗体濃度の推移と臨床経過

診断時からの血清中抗GM-CSF抗体の濃度を測定した。診断時時に一時的に抗GM-CSF抗体濃度の軽度の低下を認めたが、その後は10 μ g/ml前後にて推移し、GM-CSF吸入療法開始後も抗体濃度は変化しなかった。抗結核薬による治療開始後に抗体濃度の低下傾向を認めた。

D. 考察

Inoueらの報告³⁾では、本邦の212例のAPAPのうち、12例に経過中に感染の合併が認められ、2例が結核、3例が非結核性抗酸菌症であった。したがって、結核とAPAPの合併は比較的な稀と考えられる。また、過去の特発性肺胞蛋白症（現在は、その大部分がAPAPと考えられている）と肺結核の合併例の報告では、結核の治療後にPAPの病状が改善した報告⁶⁾や結核治療開始後5ヶ月でPAPの病状の改善が認められないために全肺洗浄が施行された報告⁷⁾が認められる。いずれもPAPに対する治療開始前の肺結核合併の報告であり、GM-CSF吸入療法という、本来は免疫を活性化させる治療で結核病変が出現したことは一見、矛盾した現象と考えられる。

本例においては、GM-CSF吸入療法開始前に行われたTBLBにて気腔内の肉芽腫性病変および塵肺所見を認めたことから、以下のような推

論が可能と考えた。APAP による免疫機能低下状態および塵肺の合併から、本例は肺結核の潜在性感染の状態から推移していた可能性がある、その後、APAP の活動性の低下、GM-CSF 吸入療法の開始により肺野病変については顕在化することなく推移していた。一方、リンパ節病変はもともと潜在していた可能性があるが、一般にリンパ節病変は宿主の免疫反応と菌量および抗原量の微妙なバランスにより病変の増悪、緩解が発生すると考えられている。本例においては、GM-CSF 吸入によるマクロファージ機能の改善に伴い、肉芽腫形成が促進し、結果としてリンパ節腫脹がもたらされた可能性が考えられる。

感染症を合併した APAP 症例において抗 GM-CSF 抗体の血中濃度の推移を検討した報告はない。本例においては GM-CSF 吸入療法開始後、AaDO₂ の改善にもかかわらず、抗体濃度の変化を認めなかった。しかし、結核性リンパ節炎と診断され抗結核療法が開始された後、抗体濃度の低下傾向を認めた。抗体濃度と APAP の病状の間には相関を認めないことは報告されており^{3) 8)}、本例のように血液ガス所見の改善にも関わらず、抗体濃度が低下しないことは矛盾しないが、抗結核療法開始後、抗体濃度の低下傾向を認めたことは興味深い。結核菌の菌体成分である Mycobacterium tuberculosis 19-Kilodalton lipoprotein がマクロファージの Fc γ receptor の発現を抑制する⁹⁾ ことから、結核治療により Fc γ receptor の発現が回復し、Fc γ receptor を介した抗 GM-CSF 抗体のオプソニン化による代謝が進行し、抗体濃度が低下した可能性が考えられる。逆に言えば、結核感染により抗 GM-CSF 抗体の血中濃度が上昇する可能性が考えられ、APAP による免疫能低下によって感染症が発生するのみならず、感染症の合併が APAP の病状の変化に影響する可能性が示唆された。Uchida らは、健常者にも抗 GM-CSF 抗体が存在し免疫能の調整に関わるが、一定の閾値を超えると肺胞蛋白

症が発生すると推測している¹⁰⁾。本例のように感染の治療経過で抗 GM-CSF 抗体の血中濃度が変化することは、何らかの外的要因により抗体濃度が変化し、APAP が発生する可能性を示唆し、Uchida らの仮説とも矛盾しないと考えられた。

1 例のみの経過であり、結核性リンパ節炎発生のメカニズムおよび GM-CSF 抗体濃度の変化については、今後の類似した症例の経過も含めて再検討する必要があると考えられる。

E. 結論

GM-CSF 吸入療法中に胸壁結核性リンパ節炎を起こした APAP の 1 例を経験した。その経過中の抗 GM-CSF 抗体の推移から、結核感染が APAP における抗 GM-CSF 抗体血中濃度に影響する可能性が考えられた。

参考文献

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K, Pulmonary alveolar proteinosis, N Engl J Med 2003; 349: 2527-39
2. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al, GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis, N Engl J Med 2007; 356: 567-579
3. Inoue Y, Trapnell B, Tazawa R, et al, Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan, Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-762
4. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al, Inhaled granulocyte/macrophage colony-stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis, Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1345-54
5. 中村幸生, 松村晃秀, 桂浩, 他, 特発性肺胞蛋白症に合併した縦隔リンパ節結核の 1 例,

日呼外会誌 23,45-8,2009

6. 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也ほか, 肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の1例, 日呼吸会誌 41; 392-396, 2003
7. Lathan SR, Williams JD, MacLean RL, et al, Pulmonary alveolar proteinosis, Treatment of a case complicated tuberculosis, Chest 1971; 59: 452-454
8. Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al, Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis, Thorax 2006; 61: 528-534
9. Gehring AJ, Rojas RE, Canaday DH, et al, The Mycobacterium tuberculosis 19-Kilodalton lipoprotein inhibits gamma interferon-regulated HLA-DR and FC γ R1 on human macrophage through Toll-like receptor 2, Infect Immun 2003; 71: 4487-97
10. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al, Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects, Blood 2009; 113: 2547-56

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 自己免疫性肺胞蛋白症における血清 CYFRA の意義

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
呼吸器科 1, 臨床研究センター 2, 研究検査科
3, 放射線科 4, 新潟大学 5
新井 徹 1,2, 井上義一 2, 大塚淳司 1, 杉本

親寿 1, 西山明秀 1, 井上 康 1, 庄田武司 1, 広瀬雅樹 2, 松室昭子 2, 北市正則 1,3, 審良正則 1,4, 林 清二 1, 中田 光 5, 坂谷光則 1 (第 50 回日本呼吸器学会学術集会, 平成 22 年 4 月 23 日)

2. Serum CYFRA reflects disease severity of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis
National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center
Respiratory Medicine¹, Clinical Research Center², Department of Pathology³, Department of Radiology⁴, Niigata University Medical and Dental Hospital⁵
Toru Arai¹, Yoshikazu Inoue², Chikatoshi Sugimoto¹, Akiko Matsumuro², Yoko Iwaki², Masaki Hirose², Masanori Kitaichi³, Masanori Akira⁴, Seiji Hayashi¹, Koh Nakata⁵, Mitsunori Sakatani¹
(European Respiratory Society in Barcelona, 2010 年 9 月 19 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究報告書

自己免疫性肺胞蛋白症における 抗 GM-CSF 抗体産生機序に関する研究

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

根井貴仁、三須莉恵、金子千夏、浦野真也、元井奈都紀、田澤立之、中田光

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症は何らかの原因により抗 GM-CSF 抗体が産生され、肺胞マクロファージの分化・機能異常により肺胞サーファクタントのクリアランス不全が進行し、呼吸不全を呈する疾患である。最近の知見では GM-CSF を含めたサイトカインに対する抗サイトカイン抗体は広く健常者に存在することが報告されている。健常者血清においても抗 GM-CSF 抗体は患者の 1000 分の 1 程度の量が健常者血清に存在していることが報告されている。これは一種の immunomodulator と考えられているが、健常者における存在意義は未だ不明である。更にサルに対する抗体の持続的投与により、肺胞蛋白症が惹起されることが示され、抗体の絶対的な存在量により肺胞蛋白症の発症が大きく関わっていることが示唆される。本症の発症機序においてこの抗 GM-CSF 抗体の産生機序の解明は極めて重要であり、病因の解明につながるものと考えられる。

対象と方法

これまでに知られていた同抗体のアイソタイプは IgG 型であるが、そのプロトタイプとなる IgM 型抗体の存在を確認し、その免疫学的な性状に関して IgG 型抗体との違い、患者における存在の分布などを、免疫学的手法を用いて明らかにする。また EBV ウイルス感染細胞モデルを用いて抗 GM-CSF 抗体の産生を確認し、健常者、患者、ナイーブ B 細胞のモデルとしての臍帯血中単核球を用いて解析した。

Table 1

	IgG型 抗GM-CSF抗体 ($\mu\text{g/ml}$)	総IgM ($\mu\text{g/ml}$)	IgM型 抗GM-CSF抗体 ($\mu\text{g/ml}$)	比率
希釈後血清	32.6	1085	1.38	0.13
結合バッファー 置換後検体	0.0	216.9	0.46	0.21
溶出検体	フラクション3	101.0	0.21	0.21
	フラクション4	80.1	0.16	0.20
	フラクション5	41.9	0.06	0.14
	フロースルー	154.8	0.05	0.03

*:(GM-CSF reactive IgM)/(total IgM) \times 100

結果

①IgM 型抗体の確認

我々は患者プール血清を用いて実際に IgM を分離精製し、そのサンプルの中で GM-CSF に反応する IgM、即ち IgM 型抗 GM-CSF 抗体の存在を確認した (Table 1)。IgM 型抗体は患者プール血清をプロテイン A、プロテイン G で IgG を除去したのち、指定された結合バッファーに透析置換し、IgM 分離アフィニティーカラムにサンプルをかけて、指定された溶出バッファーで分離し、得た。

Table 1 の通り精製 IgM のうち 0.1~0.2%ほどの量が GM-CSF と反応し IgM 型抗 GM-CSF 抗体があることが示された。

IgM 型抗 GM-CSF 自己抗体は、また Far Western Blotting 法で確認した (Fig. 1)。非常に薄いバンドが患者検体 (J269, J485) と臍帯血漿

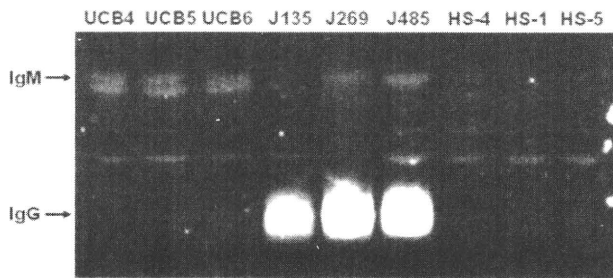


Fig. 1

Table 2

	年齢/性別	Kav(nM)
精製IgM		20.7
J180	20/M	6.54
J127	15/M	3.57
J472	49/M	2.34
J322	9/F	24.6
J269	28/M	4.34
J478	13/F	14.1

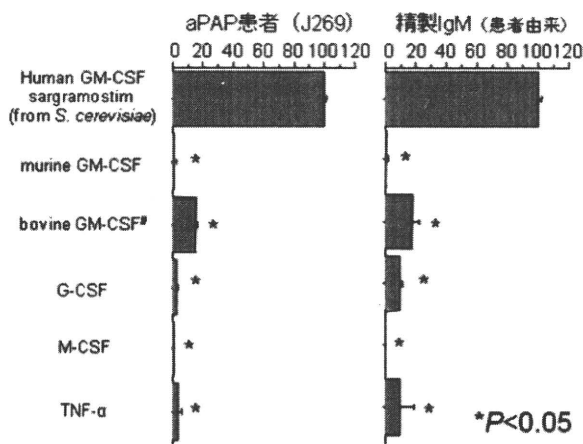


Fig. 2A

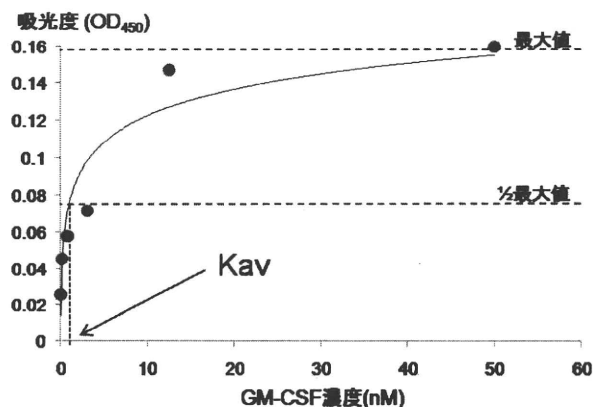


Fig. 2B

(UCB4-6) に認められた。臍帯血漿の IgM 型抗体に関しては 2000 年にその存在がイタリアのグループにより報告されている。

②IgM 型抗体の性状

患者血清中の IgM 型抗体と患者プール血清由来の精製 IgM について GM-CSF、およびその他のサイトカインに対する特異性を確認した (Fig. 2A)。IgM 型抗体は GM-CSF に対して弱い結合をすることがしめされた。

また ELISA を用いて IgM 型抗体の濃度結合曲線を作成した。IgM 型抗体の結合定数 (Kav) は

nM 程度のオーダーであり IgG 型抗体のそれにくらべると 1000 分の 1 程度と極めて弱いことが示された (Fig. 2B)。

IgM 型抗体の測定した結合定数について結果を示した (Table 2)。IgM 型抗 GM-CSF 抗体の結合定数は凡そ数 nM から 20nM 程度であった。

③IgM 型抗体の存在

患者 (n=96)、健常者 (n=7)、臍帯血漿 (n=7) についてアイソタイプ別の抗 GM-CSF 抗体 (IgG、IgM、IgA、IgD 型) の測定を行った。IgM 型抗体は患者血清中において健常者群と有意差